

Strukturaufklärung eines bei der
Azlacton-Synthese nach Erlenmeyer entstandenen
Nebenkörpers $C_{20}H_{16}O_3N_2$

Inauguraldissertation
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

JOSEF PELZ
aus Bamberg

Als Dissertation genehmigt
von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Mai 1956

Dekan: Universitätsprofessor Dr. Th. Schneider

Berichterstatter: Privatdozent Dr. R. Pflieger

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse

Sonderdruck aus: Chemische Berichte 90, 1489-1494 [1957]

SONDERDRUCK AUS
CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

ROBERT PFLEGER und JOSEF PELZ

Über α -Acylamino-acrylsäuren, V

ÜBER DIE STRUKTUR DES M. BERGMANNschen
„AZLACTON-NEBENPRODUKTS“ $C_{20}H_{16}O_3N_2$

Aus dem Chemischen Institut der Hochschule Bamberg

Chem. Ber. 90. Jahrg., 1957

Nr. 8, Seiten 1489 - 1494





Digitized by the Internet Archive
in 2026

ROBERT PFLEGER und JOSEF PELZ¹⁾Über α -Acylamino-acrylsäuren, V²⁾

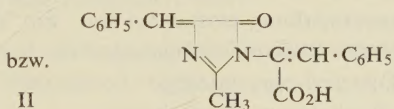
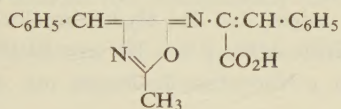
ÜBER DIE STRUKTUR DES M. BERGMANN'SCHEN „AZLACTON-NEBENPRODUKTS“ $C_{20}H_{16}O_3N_2$

Aus dem Chemischen Institut der Hochschule Bamberg

(Eingegangen am 9. April 1957)

Für das von M. BERGMANN bei der Synthese des Azlactons der α -Acetaminosäure aufgefundene Nebenprodukt $C_{20}H_{16}O_3N_2$ wird auf Grund von Abbauprobungen die Struktur als 1-Carboxymethyl-2-styryl-4-benzal-imidazol-5) abgeleitet.

Bei der Synthese des Azlactons der α -Acetaminosäure nach Erlenmeyer aus Acetursäure, Benzaldehyd, Acetanhydrid und Natriumacetat wird aus der Mutterlauge durch Zusatz von Wasser eine goldgelbe Verbindung $C_{20}H_{16}O_3N_2$ vom Schmp. 256° isoliert, die identisch ist mit einem von M. BERGMANN³⁾ erwähnten „Azlacton-Nebenprodukt“ (I), das Bergmann bei der Synthese des gleichen Azlactons aus Glycin, Benzaldehyd, Acetanhydrid und Natriumacetat durch Extraktion des Rohazlactons mit Essigester erhielt. Bergmann nahm an, I sei ein Stereoisomeres des auf anderem Wege erhaltenen, nur schwach gefärbten Anhydroacetyl-dehydrophenylalanyl-dehydrophenylalanins (II) vom Schmp. 212° .



bzw.

II

Im Gegensatz zu II bildet I sehr leicht hydrolysierende Alkalisalze. Weiterhin unterscheidet sich I von II durch die Fähigkeit, mit Säuren, z. B. Perchlorsäure, intensiv farbige Salze zu geben. Dieses abweichende Verhalten ließ vermuten, daß der Verbindung I eine andere als die von Bergmann angenommene Struktur zukommen muß.

Das Azlacton-Nebenprodukt ließ sich nicht mit Diazomethan verestern, jedoch wurde mit Methanol und Chlorwasserstoff ein Methylester erhalten, der mit Alkali wieder zum Ausgangsmaterial verseift werden konnte. Gegen Säuren erwies sich I außerordentlich resistent, auch gegen schwache Alkalien war es beständig, bei Einwirkung starker Alkalien trat völlige Verharzung unter Abspaltung von Benzaldehyd ein. Methanolisches Alkali führte zu violetten, amorphen Produkten; Halogenierung und Reduktionen lieferten ebenfalls schwer definierbare, amorphe Körper. Außer der Oxydation, die als wenig aufschlußreiche Bausteine Benzoesäure und Phenyllessigsäure lieferte, gab nur die energische Einwirkung von Hydrazinhydrat ein definiertes Abbauprodukt. Die Bildung von Glycin bei dieser Reaktion zeigte eindeutig, daß in I

1) Auszug aus der Dissertat. J. PELZ, Univ. Erlangen 1956.

2) IV. Mitteil.: R. PFLEGER und G. MARKERT, Chem. Ber. **90**, 1482 [1957], vorstehend.

3) J. E. TIETZMAN, D. G. DOHERTY und M. BERGMANN, J. biol. Chemistry **151**, 393 [1943].

kein Stereoisomeres zum Bergmannschen ungesättigten Dipeptid II vorliegt, da aus diesem die Bildung von Glycin nicht verständlich ist.

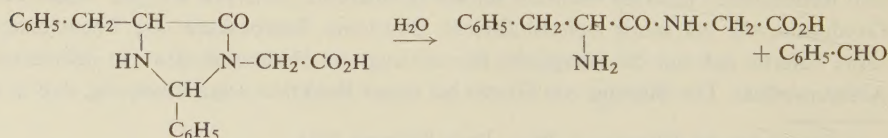
Die katalytische Hydrierung von I lieferte bei Normaldruck keine definierte Substanz. Auch bei 50° und 80 at fielen neben geringen Anteilen eines kristallisierten Stoffes große Mengen eines farblosen, amorphen Produktes an. Erst bei Anwendung von unverhältnismäßig viel Raney-Nickel gelang es, I in Methanol bei 35° und 65 at — diese Daten wurden als optimale Bedingungen herausgefunden — in guter Ausbeute zu einer einheitlichen Substanz der Summenformel $C_{20}H_{22}O_3N_2$ (III) zu hydrieren. Es wurden also 3 Moll. Wasserstoff je Mol. I aufgenommen. Die in charakteristischen Drusen erhaltene Verbindung bildete ein leicht hydrolysierendes Monohydrochlorid.

Mit Acetylchlorid ergab III ein Monoacetylprodukt und mit Nitrit ein Mononitrosamin. Durch 4 stdg. Kochen mit 10-proz. Salzsäure konnte III in ein Gemisch von Aminosäuren und in einen intensiv riechenden, N-freien, öligen Anteil gespalten werden. Das Aminosäure-Gemisch bestand aus Phenylalanin-hydrochlorid und Glycin-hydrochlorid. Das Glycin wurde, wie bereits erwähnt, auch bei der Hydrazinspaltung gefunden. Durch fraktionierte Kristallisation konnten beide Verbindungen analysenrein isoliert werden.

Der ölige Anteil des Hydrolysates ließ sich in eine Fraktion A (Sdp.₁₃ 105°) von stark aromatischem Geruch und in eine geruchlose Fraktion B (Sdp._{0.2} 145°) auftrennen. Die Elementaranalyse ergab die Bruttoformel $C_9H_{10}O$ für A und $C_{18}H_{18}O$ für B. Beide Verbindungen gaben *p*-Nitrophenylhydrazone. Das *p*-Nitrophenylhydrazon von A erwies sich als identisch mit dem des Hydrozimtaldehyds. Bei B handelte es sich offenbar um ein Kondensationsprodukt, das aus 2 Moll. A unter Wasserabspaltung entstanden war. Ein Versuch zeigte, daß der Hydrozimtaldehyd unter den Reaktionsbedingungen des hydrolytischen Abbaus von III sehr leicht zu α,γ -Dibenzyl-crotonaldehyd kondensiert, dessen *p*-Nitrophenylhydrazon mit dem aus B erhaltenen identisch war.

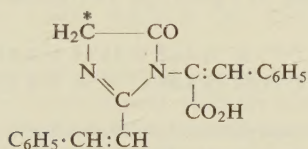
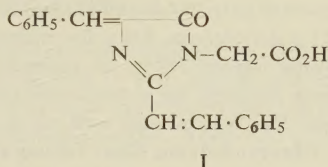
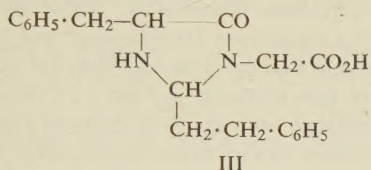
Die Summe der Bruttoformeln der Spaltprodukte Phenylalanin, Glycin und Hydrozimtaldehyd beträgt $C_{20}H_{26}O_5N_2$. Diese Summenformel weist gegenüber der von III einen Mehrgehalt von 3 Moll. Wasser auf. Bei der Hydrolyse wurde III demnach in je 1 Mol. Phenylalanin, Glycin und Hydrozimtaldehyd gespalten.

Der leichte hydrolytische Abbau ließ vermuten, daß die beiden Aminosäuren in III peptidartig miteinander verbunden sind. Das Auftreten des Aldehyds bei der Hydrolyse erinnert an Versuche von CH. GRÄNACHER und M. MAHLER⁴⁾, die bei der hydrolytischen Spaltung des 1-Carboxymethyl-2-phenyl-4-benzyl-imidazolidons-(5) Benzaldehyd und Phenylalanyl-glycin erhielten, das bei etwas energischeren Reaktionsbedingungen in Phenylalanin und Glycin gespalten wurde.

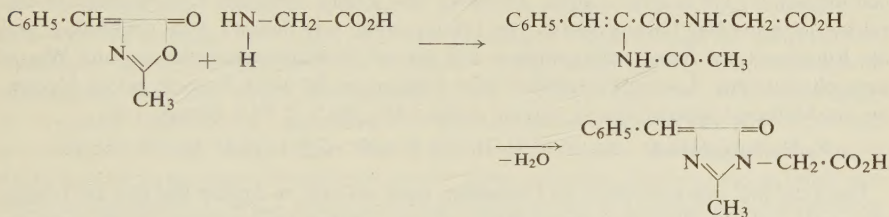


⁴⁾ Helv. chim. Acta 10, 246 [1927].

In Analogie zu diesen Befunden kommt dem hydrierten Nebenprodukt III die Struktur des 1-Carboxymethyl-2-[β -phenyläthyl]-4-benzyl-imidazolidons-(5) zu. Für I ergibt sich hieraus die Struktur des 1-Carboxymethyl-2-styryl-4-benzal-imidazolons-(5). Würden in III die beiden Aminosäuren umgekehrt, also nach Art des Glycyl-phenylalanins miteinander verknüpft sein, dann müßte das Azlacton-Nebenprodukt eine unsubstituierte Methylengruppe (*) im Fünfring enthalten, was unter den Bedingungen der Erlenmeyerschen Azlactonsynthese aber ausgeschlossen ist.



Die Bildung von I ist im Falle der Anwendung von Glycin bei der Azlactonsynthese so zu deuten, daß bereits entstandenes Azlacton der α -Acetamino-zimtsäure mit noch nicht acetylierten Anteilen des Glycins unter amidierender Spaltung des Oxazolones reagiert und daß das so intermediär entstandene *N*-acetylierte Dipeptid unter dem Einfluß von Acetanhydrid zum Imidazolon kondensiert wird.



Diese Auffassung stützt sich auf Arbeiten von GRÄNACHER und MAHLER⁴⁾, die Azlactone nach obigem Schema mit Glycinester zu *N*-Acyl-dipeptidestern aufspalteten und diese anschließend zu den entsprechenden Imidazolonen kondensierten. Bei Verwendung von Acetursäure an Stelle von Glycin wird aus dem Dipeptid nicht Wasser, sondern Essigsäure abgespalten. Die Bildung von I unterbleibt, wenn man bei der Azlactonsynthese vor Zugabe des Benzaldehyds die Acetursäure in Acetanhydrid bis zur Lösung kocht, wobei sie offenbar vollständig in ihr Azlacton übergeführt wird, dessen Stickstoffatom keinen Wasserstoff mehr trägt.

Die Kondensation der Methylgruppe mit Benzaldehyd zur Styrylgruppe scheint erst nach der Imidazolombildung stattzufinden, da das Azlacton der α -Acetaminozimtsäure dazu unter den Bedingungen der Erlenmeyersynthese, wie K. RÜFENACHT⁵⁾

⁵⁾ Helv. chim. Acta 37, 1451 [1954].

feststellte, nur in sehr geringem Ausmaß befähigt ist. Rüfenacht konnte das 2-Styryl-4-benzal-oxazon-(5), das er in sehr geringer Ausbeute als zweites Nebenprodukt bei der Synthese des Azlactons der α -Acetamino-zimtsäure fand, durch Kondensation desselben mit Benzaldehyd in Gegenwart von ZnCl_2 darstellen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1-Carboxymethyl-2-styryl-4-benzal-imidazon-(5), „Azlacton-Nebenprodukt“ von M. Bergmann (I): 351 g Acetylglycin, 424 g Benzaldehyd, 180 g wasserfreies Natriumacetat und 750 ccm Acetanhydrid werden 2 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt. Das nach dem Erkalten auskristallisierte Azlacton der α -Acetamino-zimtsäure wird abgesaugt und mit 1.2 l Wasser nachgewaschen. Das Waschwasser wird mit der Mutterlauge vereinigt. Nach mehreren Tagen hat sich das Nebenprodukt aus dieser Lösung abgeschieden. Es wird abgesaugt und mehrmals aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 35.7 g (7.1 % d. Th.), goldbraune Nadeln vom Schmp. 256° (Zers.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$ (332.3) Ber. C 72.28 H 4.85 O 14.44 N 8.43

Gef. C 71.83 H 4.88 O 14.36 N 8.26 Mol.-Gew. 305 (RAST)

1-Carboxymethyl-2-styryl-4-benzal-imidazon-(5)-perchlorat: 1 g I wird mit 5 ccm 70-proz. Perchlorsäure auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, bis sich die Substanz unter Dunkelfärbung gelöst hat. Die beim Erkalten erhaltenen roten Kristalle werden zweimal aus Eisessig umkristallisiert und im Vakuumexsiccator getrocknet. Die Verbindung zersetzt sich ab 170°. Ausb. 0.84 g (65 % d. Th.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \text{HClO}_4$ (432.8) Ber. N 6.47 Cl 8.19 Gef. N 6.01 Cl 7.84

1-Carbomethoxymethyl-2-styryl-4-benzal-imidazon-(5): In eine zum Sieden erhitzte Suspension von 0.5 g I in 25 ccm absol. Methanol wird 2 Stdn. trockener Chlorwasserstoff eingeleitet, wobei völlige Lösung eintritt. Das Lösungsmittel wird darauf i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Äther aufgenommen. Aus der mit Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschenen äther. Lösung kristallisiert beim Verdunsten der Methylester in gelben Nadeln, die aus Methanol umkristallisiert werden. Ausb. 0.45 g (86 % d. Th.), Schmp. 118°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$ (346.4) Ber. C 72.81 H 5.24 N 8.09 Gef. C 72.47 H 5.70 N 8.10

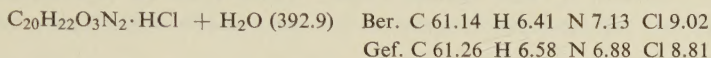
Der Ester läßt sich quantitativ zu I verseifen, wenn man ihn in Aceton löst und die Lösung mit wenig mehr als der äquivalenten Menge 10-proz. Natronlauge versetzt. Nach mehreren Stunden läßt sich durch Zusatz von Äther das Natriumsalz von I in goldgelben Blättchen ausfällen.

Spaltung von I mit Hydrazinhydrat: Eine Mischung von 3.3 g I, 3.3 ccm 90-proz. Hydrazinhydrat und 7.5 ccm Methanol wird 10 Min. unter Rückfluß gekocht, wobei völlige Lösung eintritt. Beim Erkalten fällt Glycin aus. Ausb. 0.65 g (87 % d. Th.), Schmp. 246°.

1-Carboxymethyl-2-[\beta-phenyl-äthyl]-4-benzyl-imidazolidon-(5) (III): Eine Suspension von 10 g I in 1 l Methanol wird mit Raney-Nickel (hergestellt aus 50 g Raney-Legierung mit 20 % Nickelgehalt) versetzt und im Hofer-Magnetrührautoklaven unter lebhaftem Rühren bei 35° 7 Stdn. einem Wasserstoffdruck von 65 at ausgesetzt. Die vom Katalysator befreite Lösung wird bei 35° i. Vak. zur Trockne gedampft. Das dabei anfallende, pulvrige III wird aus 10 ccm Methanol umkristallisiert. Ausb. 8.6 g (85 % d. Th.), charakteristische Drusen vom Schmp. 182°.

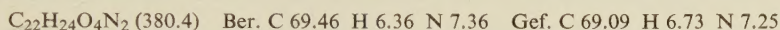
$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2$ (338.4) Ber. C 70.99 H 6.55 N 8.28 Gef. C 70.65 H 6.80 N 7.95

Hydrochlorid: Eine siedende Suspension von 0.34 g *III* in 4 ccm Wasser wird mit 1 ccm konz. *Salzsäure* versetzt, wobei die Substanz bald in Lösung geht. Beim Abkühlen fallen nach einiger Zeit glänzende Prismen des Hydrochlorids aus, das aus 10-proz. *Salzsäure* mit 1 Mol. Wasser kristallisiert. Ausb. 0.36 g (91 % d. Th.), Schmp. 141°.

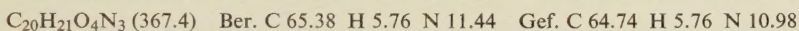


Das Hydrochlorid wird bereits durch Wasser hydrolysiert. Durch seine gute Kristallisationsfähigkeit kann *III* schnell und zuverlässig gereinigt werden.

1-Carboxymethyl-2-[β -phenyl-äthyl]-3-acetyl-4-benzyl-imidazolidon-(5): Eine Lösung von 0.34 g *III* in 4 ccm Pyridin und 0.16 g *Acetylchlorid* wird 15 Min. gekocht und nach dem Erkalten mit 15 ccm Wasser versetzt. Nach mehreren Stdn. kristallisiert die Acetylverbindung in Nadeln aus, die zweimal aus Wasser umkristallisiert werden. Ausb. 0.35 g (91 % d. Th.), Schmp. 138–139°.



1-Carboxymethyl-2-[β -phenyl-äthyl]-3-nitroso-4-benzyl-imidazolidon-(5): Eine zum Sieden erhitzte Lösung von 0.34 g *III* in 10 ccm 10-proz. *Salzsäure* wird schnell auf 0° abgekühlt und unter Rühren mit 5 ccm 3-proz. *Natriumnitrit*-Lösung versetzt, wobei die Nitrosoverbindung ausfällt. Nach wiederholtem Waschen mit Äther wird mehrmals aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.3 g (81 % d. Th.), nahezu farblose Kristalle vom Schmp. 168–169°.



Salzsaure Hydrolyse von *III*: 10.14 g *III* werden in 125 ccm 10-proz. *Salzsäure* 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei sich *III* unter Abscheidung eines Öles löst, das in Äther aufgenommen wird. Die salzsaure, wäßrige Phase wird mit Kohle gereinigt und anschließend i. Vak. auf 50 ccm eingengt, wobei als Fraktion a) ein farbloser krist. Niederschlag ausfällt (2 g). Beim weiteren Einengen auf 25 ccm wird eine Fraktion b) erhalten (3 g), bei weitgehendem Eindampfen auf 10 ccm erhält man eine Fraktion c) (2.9 g). Nach dem Papierchromatogramm (aufsteigende Methode, Wasser/Eisessig/n-Butanol 1.5:2:7.5; Temp. 20°; Whatman-Papier, Nr. 1) enthält Frakt. a) fast ausschließlich Phenylalanin-hydrochlorid (R_F -Wert 0.52) und sehr wenig Glycin-hydrochlorid (R_F -Wert 0.16). Frakt. b) besteht überwiegend aus Phenylalanin-hydrochlorid neben Glycin-hydrochlorid. Frakt. c) besteht dagegen hauptsächlich aus Glycin-hydrochlorid, während Phenylalanin-hydrochlorid nur in geringen Anteilen enthalten ist. Aus Frakt. a) können durch wiederholtes Umkristallisieren aus Methanol wetzsteinförmige Kristalle vom Schmp. 242° gewonnen werden, die mit *Phenylalanin-hydrochlorid* keine Schmelzpunktsdepression geben. Aus der Frakt. c) entstehen durch Lösen in Methanol und vorsichtiges Füllen mit Aceton gut ausgebildete, farblose Nadeln vom Schmp. 176°, die mit *Glycin-hydrochlorid* keine Schmelzpunktsdepression geben.

Das in Äther aufgenommene Hydrolysenprodukt ergibt beim Eindampfen der Lösung 2.73 g stark aromatisch riechendes Öl, das i. Vak. fraktioniert wird, wobei 2 Fraktionen erhalten werden: Frakt. A) 0.13 g, Sdp.₁₃ 105°, Frakt. B) 1.7 g, Sdp._{0.2} 145°.

p-Nitrophenylhydrazon der Fraktion A): Eine Lösung von 0.1 g der Frakt. A) in 1 ccm Methanol wird mit einer heißen Lösung von 0.15 g *p-Nitrophenylhydrazin* in 3 ccm Eisessig versetzt. In der Kälte scheidet sich das *p-Nitrophenylhydrazon* in schwach orange gefärbten Nadeln vom Schmp. 122–123° aus, das mit dem *p-Nitrophenylhydrazon des Hydrozimtaldehyds* keine Schmelzpunktsdepression gibt.

Analyse der Frakt. B) (α,γ -Dibenzyl-crotonaldehyd):

$C_{18}H_{18}O$ (250.3) Ber. C 86.37 H 7.25 Gef. C 86.00 H 7.35

p-Nitrophenylhydrazon der Frakt. B): 0.25 g der Frakt. B) und 0.15 g *p*-Nitrophenylhydrazin werden durch Erwärmen in 6 ccm Methanol gelöst. Nach 2 Tagen hat sich das *p*-Nitrophenylhydrazon des α,γ -Dibenzyl-crotonaldehyds in roten Nadeln abgeschieden. Schmp. 144–145°.

$C_{24}H_{23}O_2N_3$ (385.4) Ber. C 74.79 H 6.02 N 10.91 Gef. C 74.43 H 6.16 N 10.93

Darstellung des α,γ -Dibenzyl-crotonaldehyds aus Hydrozimtaldehyd: 4 g Hydrozimtaldehyd werden in 125 ccm 10-proz. Salzsäure 4 Std. unter Rückfluß gekocht. Darauf wird ausgeäthert, die äther. Lösung eingedampft und der Rückstand fraktioniert destilliert. Bei Sdp.₁₃ 105° gehen 1.1 g Ausgangsmaterial über und bei Sdp._{0.2} 145° 2.3 g (61% d. Th.) α,γ -Dibenzyl-crotonaldehyd, der durch sein *p*-Nitrophenylhydrazon, Schmp. 144–145°, charakterisiert wird.

Lebenslauf

Am 10. Januar 1927 wurde ich als Sohn des Grundbesitzers Emil Pelz und seiner Ehefrau Anna, geb. Seifert, in Setzdorf – Sudetenland – geboren. Mit 6 Jahren trat ich in die Volksschule ein. Von 1939 bis 1943 besuchte ich die Oberschule für Jungen in Freiwaldau. 1943 kam ich zur Flak, anschließend zum Arbeitsdienst und zur Wehrmacht. Das letzte Kriegsjahr erlebte ich als Infanterist in Ungarn, in der Slowakei und in Österreich. Verwundet geriet ich in amerikanische Gefangenschaft. Nach meiner Entlassung arbeitete ich in der Glasindustrie. 1948 legte ich an der Oberrealschule Ansbach die Reifeprüfung ab. Seither studiere ich an der Phil.-Theol. Hochschule Bamberg Chemie. Zur Finanzierung meines Studiums arbeitete ich unter anderem im Bergbau, bei den Farbwerken Hoechst und in der Lackindustrie.

